

(150)

Funkcja narządu wzroku u dzieci i młodzieży leczonych wigabatryną ze szczególnym uwzględnieniem spostrzeżeń własnych

The function of eye and vision system in children and youth treated with vigabatrin – our own experiences

Dorota Pojda-Wilczek¹, Ewa Emich-Widera², Ewa Herba¹, Stefan M. Pojda¹, Elżbieta Marszał²

¹Z Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan M. Pojda

²Z Kliniki Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach Kierownik: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Marszał

Summary: Purpose: The aim of this study is to find the relationship between visual function changes and vigabatrin treatment continuation or discontinuation.
Material and methods: 19 patients (11 males, 8 females) from 8 to 20 years old, treated with vigabatrin because of partial epilepsy, were examined. Best corrected visual acuity, contrast sensitivity and static visual field were done. The examinations were repeated after 1-2 months and after 1-2 years. The longest follow-up was about three years (one girl). In some children from this group additional electrophysiologic tests (ERG, EOG according to ISCEV standards), were done.
Results: Corrected visual acuity was 5/5 in all eyes. Contrast sensitivity was normal and it was not changed in follow-up period. Abnormal visual field was found in more than half of examined patients. The improvement of visual field occurred after vigabatrin discontinuation, but in one patient the improvement occurred although vigabatrin treatment was continued. Most of the patients refused control ERG and EOG, but in first examination decreased or border b-wave amplitude after „flicker 30Hz” was found.
Conclusions: In some patients treated with vigabatrin reversible visual field changes occurred. Multicentre study should be performed, to solve the problem of relationship between visual field changes, vigabatrin and other antiepileptic treatment. All tests in group of epileptic patients are difficult because of poor cooperation.

Słowa kluczowe: wigabatryna, pole widzenia, dzieci.

Key words: vigabatrin, visual field, children.

Wigabatryna (VGB) jest lekiem przeciwpadaczkowym (LPP) stosowanym w praktyce klinicznej w monoterapii lub politerapii od 1989 r. Hamuje ona rozkład transaminazy kwasu gamma-aminolawowego (GABA), stąd jej podawanie prowadzi do selektywnego wzrostu stężenia GABA w mózgu. Jest stosowana jako lek z wyboru w leczeniu skurczów zgięciowych i jako lek drugiego rzutu w padaczkę ogniskową. Objawy niepożądane najczęściej obserwowane podczas terapii VGB, takie jak zawroty głowy, zmęczenie, lęk, rozdrażnienie, bóle głowy, wynikają z dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nie są one jednak częste i mogą być przemijające (1). Od 1997 roku publikowane są doniesienia opisujące zwężenie pola widzenia (z.p.w.) u chorych leczonych VGB. Uważa się, że jest ono związane z neurotoksycznym wpływem VGB na komórki warstwy wewnętrznej siatkówki (1,2). Częstość występo-

wania z.p.w. jest szacowana na około 30-50% w grupie leczonych (3). Ustalenia dotyczące wpływu okresu leczenia i/ lub wielkości dawki skumulowanej leku nie są jednolite. Podobnie istnieje duża rozbieżność opinii na temat tego, czy ubytki w polu widzenia są odwracalne. Część autorów na podstawie przeprowadzonych badań opisuje u dorosłych utrzymywanie się ograniczenia pola widzenia na tym samym poziomie po odstawieniu leku (4,5,6,7). Inni badacze zwracają uwagę na poprawę po zaprzestaniu podawania VGB (3,8,9,10,11,12). Równocześnie zmieniają się opinie dotyczące wartości różnych badań okulistycznych (perymetrii, EOG, ERG, czułości na kontrast) mających największe znaczenie w wykrywaniu zaburzeń funkcjonalnych zależnych od LPP (8,13,14,15,16). Publikacje dotyczące z.p.w. u pacjentów w wieku rozwojowym leczonych VGB są nieliczne i zazwyczaj dotyczą pojedynczych

Numer Number	Wiek dziecka (lata) The age of child (years)	Wcześniejsze LPP Earlier antiepileptic treatment	LPP +VGB Antiepileptic + VGB	Czas stosowania VGB (lata) The VGB treatment (in years)	Głębokość ubytków w polu widzenia Middle defect in visual field exam			EOG	ERG
					I bad I exam	II bad II exam	III bad III exam		
1	16	CBZ, LTG	CBZ	3	Z*	Ś	M		
2	16	CBZ, VPA	VPA	2	N*	M		N	
3	10	CBZ, VPA	OXC	6	M*	M* ↓	N	N	
4	20	CBZ	VPA	2	Z*	Z* ↓			
5	17	CBZ	VPA	2	M*	N	N	N	
6	14	CBZ	VPA	3	M*	N	N		
7	16	CBZ, VPA, LTG, TGB	CBZ	6	N* ↓			NP	
8	8	CBZ	CBZ	3	N* ↓				
9	15	CBZ, LTG, CZP, TPM	VPA	7	M*	Z* ↓	N	N	NP
10	15	VPA	CBZ	3	Z* ↓	M*		N	
11	11	CBZ	CBZ	3	N* ↓				
12	13	CBZ	CBZ	1	Z*	M* ↓		N	
13	14	CBZ	VPA	6	Ś*	Z			
14	15	VPA, CZP, CLB, CBZ	VPA	4	Ś*	Z		N	
15	12	CBZ	CBZ, CLB	2	Ś* ↓	N		N	
16	13	CBZ, NZP	CBZ, CLP	3	M* ↓	M	N		NP
17	8	CBZ, CLP	CBZ	3	Z*			N	
18	15	CBZ		3	N*	M*		N	
19	12	CBZ, VPA		4	N* ↓	N			NP

Tab. 1. Dane demograficzne i wyniki badania narządu wzroku.

Tab. 1. Demographic data and the results of the eyes function examinations.

N - norma / normal

M - obniżenie niewielkiego stopnia / little deterioration

Ś - obniżenie średniego stopnia / more advanced deterioration

Z - obniżenie znacznego stopnia / significance deterioration

NP - nieprawidłowe / abnormal

* nadal leczony VGB / still treatment with VGB

*↓ zmniejszenie dawki/ odstawienie VGB / taper-off the doses/ the end of VGB treatment

pacjentów (17). Jedyne większe badanie obejmujące 91 dzieci z różnych ośrodków przeprowadzono w Finlandii (18).

Pacjenci i metody

Grupę badaną stanowiło 19 pacjentów (11 płci męskiej, 8 żeńskiej) w wieku od 8 do 20 lat. U wszystkich rozpoznano padaczkę częściową i zastosowano VGB jako drugi lub dalszy w kolejności lek. Wigabatryna była stosowana u 17 pacjentów w politerapii. Najczęściej stosowano równocześnie karbamazepinę (9 chorych) i kwas walproinowy (7 chorych). U dwojga dzieci VGB była jednym z trzech równocześnie stosowanych LPP. Badano ostrość wzroku do dali i z bliska (tablice Snellena), w razie potrzeby dobierano korekcję wady refrakcji. Czulość na kontrast sprawdzano z bliska testem SWCT (Oculus), dno oka badano w obrazie prostym, pole widzenia perymetrem statycznym (TAP, Oculus). Badanie powtarzano pierwszy raz po 1-2 miesiącach u 15 osób, drugi raz po 1-2 latach u 6 osób. Maksymalny okres obserwacji u 1 pacjentki wynosił

3 lata. U części chorych wykonano elektretinografię (ERG) i elektrookulografię (EOG), w sposób standardowy (ISCEV), za pomocą aparatu elektrofizjologicznego firmy LKC i programu UTAS E-2000. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej ŚAM na przeprowadzenie badań.

Wyniki

W tabeli I zamieszczono wyniki.

Pacjenci nie zgłaszali zaburzeń widzenia. Ostrość wzroku po uwzględnieniu korekcji wad refrakcji była prawidłowa we wszystkich 38 oczach. Czulość na kontrast mieściła się w granicach normy i nie zmieniła się istotnie w okresie obserwacji. Na dnie oczu nie stwierdzono nieprawidłowości. U 12 pacjentów (24 oczu) pole widzenia było nieprawidłowe. Stwierdzono liczne mroczki, częściej w obwodowej niż centralnej części pola, u jednego pacjenta zawężenie koncentryczne do 30°, które potwierdzone zostało w badaniu metodą kinetyczną. Względne mroczki w polu widzenia u większości chorych

występowały, począwszy od 20. stopnia od punktu fiksacji, częściej w kwadrantach nosowych i pogłębiały się w kierunku obwodu pola. W pierwszym badaniu kontrolnym uzyskano tyle samo wyników lepszych co gorszych w porównaniu z badaniem wyjściowym lub podobnych do wówczas otrzymanych. Natomiast po zaprzestaniu podawania wigabatryny u 6 chorych w drugim badaniu kontrolnym obserwowano normalizację pola widzenia. Ostatecznie poprawę po odstawieniu leku zanotowano u 8 badanych. U jednego pacjenta wystąpiła poprawa pola widzenia mimo kontynuacji leczenia. U trzech pacjentów pomimo zaprzestania leczenia nie stwierdzono poprawy pola widzenia. EOG wykonano u 12 pacjentów, uzyskując patologiczny współczynnik Ardena tylko u jednej dziewczynki. Badanie ERG przeprowadzono u 3 chorych i u wszystkich stwierdzono obniżenie amplitudy fali b po stymulacji błyskiem migoczącym (flicker 30 Hz) do około 70% normy. Ze względu na małą liczebność badanej grupy, wynikającą z odmowy wykonania EOG z powodu długości badania i odmowy wykonania ERG z powodu lęku przed soczewką kontaktową oraz z powodu niechęci do całej procedury, analiza statystyczna tych badań nie jest możliwa.

Omówienie

Obserwowane przez nas zmiany w polu widzenia są podobne do opisywanych wcześniej w piśmiennictwie. Jednak dopiero wielośrodkowe badanie prospektywne uwzględniające wpływ wcześniej i równoległe stosowanych LPP na narząd wzroku mogłyby przyczynić się do wyjaśnienia wielu wątpliwości. Przeprowadzenie tego typu badań związane jest jednak z licznymi problemami. Przede wszystkim badanie pola widzenia i inne długo trwające procedury diagnostyczne są trudne do wykonania nawet u dzieci zdrowych, u których również otrzymuje się wyniki niemiernodajne. U dzieci chorych na padaczkę, często również z gorszym rozwojem i/ lub większą nużliwością, wykonanie badania może być niemożliwe lub wynik badania może nie nadawać się do interpretacji. Oprócz opisanych w tej pracy zostało przebadanych jeszcze 7 dzieci, co stanowi 27% wszystkich badanych. Wyniki ich badań nie były miarodajne, głównie ze względu na złą współpracę, nie mogły więc być włączone do wyników analizowanej grupy. Dodatkowo interpretację badań utrudnia heterogenność badanej grupy, albowiem ze względu na jednoczesne stosowanie innych LPP należałoby wydzielić dalsze, kilkusobowe podgrupy. Nasuwa się spostrzeżenie, że poprawa wyników w badaniach kontrolnych po 1-2 latach może też wynikać z efektu uczenia się i większej wraz z wiekiem dojrzałości pacjentów. Być może dlatego poprawiło się pole widzenia u dziecka nadal leczonego. Podobną sytuację opisuje Frencz (1).

Żaden pacjent nie skarżył się, że źle widzi, co jest zrozumiałe, ponieważ ostrość wzroku i czułość na kontrast były prawidłowe, a zmiany w polu widzenia zaczęły się około 20 stopnia od punktu fiksacji. Prawidłowe widzenie kontrastu stwierdziła też Nousiainem, w której badaniach dopiero korelacja czułości na kontrast ze zmianami w polu widzenia różniła grupę pacjentów leczonych VGB od grupy zdrowych ochotników (16). Obiektywne badania elektrofizjologiczne napotykały na zdecydowany opór ze strony dzieci, a nawet niektórych rodziców. Dzieci bronią się często nawet przed zakraplaniem preparatów i zazwyczaj ich motywacje do współpracy nie są wystarczające, by można było uzyskać ich zgodę na badanie. Szczególnie dotyczy to ERG, które dla prawidłowej interpretacji musi być wykonywane w sposób standardowy, tzn. elektroda musi być w kontakcie z gałką oczną, a dziecko musi mieć otwarte oczy.

Również konieczność dobrej fiksacji w czasie badania praktycznie wyklucza możliwość wykonania badania multifocal ERG, choć są doniesienia o przydatności tego badania (w modyfikacji obejmującej 90 stopni od punktu fiksacji) u pacjentów leczonych VGB (19).

Największa przebadana grupa dzieci fińskich w wieku 5,6-17,9 roku stanowi interesujący materiał do dyskusji o badaniu dzieci w ogóle, a dzieci leczonych wigabatryną w szczególności. W tym badaniu wykonywano perymetrię metodą kinetyczną, co jest łatwiejsze niż perymetria statyczna, i również stwierdzono zawężenie pola widzenia, które nie zależały od wieku dziecka, wieku rozpoczęcia leczenia, długości leczenia, a jedynie od wielkości całkowitej (skumulowanej) dawki leku.

Należy wspomnieć, że nie ma jednak badań obejmujących duże grupy pacjentów, u których analizowano by wpływ innych LPP na narząd wzroku. Wobec generalnie dobrej tolerancji wigabatryny, szczególnie u najmłodszych dzieci, oraz możliwej toksyczności również innych leków otwarte pozostaje pytanie o wybór mniejszego zła, które postawili Sankar i Wasterlain (20).

Wnioski

Zawężenie pola widzenia, zwłaszcza o niewielkim, niedającym klinicznych objawów nasileniu, występuje u pacjentów leczonych VGB. U większości z nich zaburzenia pola widzenia są odwracalne. Nie można wykluczyć, że zmiany w polu widzenia wynikają z przyczyn innych niż leki (wiek, zdolność do współpracy, nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego). Wskazane jest kontynuowanie obserwacji i/ lub przeprowadzenie badań wielośrodkowych, które pozwoliłoby na zwiększenie liczebności analizowanej grupy i ustalenie, czy istnieje zależność między okresem stosowania VGB a innymi jednocześnie podawanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Badania elektrofizjologiczne u dzieci chorujących na padaczkę są trudne i często niemożliwe do wykonania z powodu braku współpracy lub braku zgody dziecka na badanie.

PIŚMIENNICTWO:

1. Frencz J. A.: *Vigabatrin*. *Epilepsia*, 1999; vol. 48: supl. 5, S11-15.
2. Krauss G. L., Johson M. A., Miller N. R.: *Vigabatrin associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings*. *Neurology*, 1998; 50: 614-618.
3. Nicolson A., Leach J. P., Chadwick D. W., Smith D. F.: *The legacy of vigabatrin in a regional epilepsy clinic*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002; 73 (3): 327-329.
4. Eke T., Talbot J. F., Lawden M. C.: *Severe persistet visual field constrict associated with vigabatrin*. *B. M. J.*, 1997; 314: 1693-1694.
5. Hardus P., Verduin W. M., Postma G., Stilma J. S., Berendschot T. T., van Veelen C. W.: *Concentric contraction of the visual field in patients with temporallobe epilepsy and its association with the use of vigabatrin medication*. *Epilepsia*, 2000; 41 (5): 581-587.
6. Krauss G. L., Johson M. A., Miller N. R.: *Vigabatrin associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram ith temporallobe epilepsy and its association with the use of vigabatrin medication*. *Epilepsia*, 2000; 41 (5): 581-587.
7. Daneshvar H., Racette L., Coupland S. G., Kertes P. J., Guberman A., Zackon D.: *Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin*. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1792-1798.

8. Harding G. F. A., Wild J. M., Robertson K. A., Lawden M. C., Betts T. A., Barber C., Barnes P. M. F.: *Electro-Oculography, Electrotretinography, Visual Evoked Potentials and Multifocal Electrotretinography in Patients with Vigabatrin-Attributed visual Field Constriction*. *Epilepsia*, 2000; 57: 1916-1917.
9. Mc Donagh J., Stephen L., Dolan F. M., Dutton G. N., Kelly K., Keating D., Sills G. J., Brodie M. J.: *Peripheral retinal dysfunction in patients taking vigabatrin*. *Neurology*, 2003; 61 (12): 1690-1694.
10. Krakow K., Polizzi G., Riordan E., Holder G., MacLeod W. N., Fish D. R.: *Recovery of visual field constriction following discontinuation of vigabatrin*. *Seizure*, 2000; 994: 287-290.
11. Newman W. D., Tocher K., Acheson J. F.: *Vigabatrin associated visual field loss: a clinical audit to study prevalence, drug history and effects of drug withdrawal*. *Eye*, 2002; 16 (5): 567-5671.
12. Schmidt T., Ruther K., Jokiel B., Pfeiffer S., Tiel-Wilck K., Schmitz B.: *Is visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin reversible*. *J. Neurol.*, 2002; 249 (8): 1066-1071.
13. Schmitz B., Schmidt T., Jokiel B., Pfeiffer S., Tiel-Wilck K., Ruther K.: *Visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin and other antiepileptic drugs: a prospective study*. *J. Neurol.*, 2002; 249 (4): 469-475.
14. Arndt C. F., Derambure P., Defoort-Dhellemmes S., Hache J. C.: *Outer retinal dysfunction in patients treated with vigabatrin*. *Neurology*, 1999; 52: 1201-1205.
15. Harding G. F., Wild J. M., Robertson K. A., Rietbrock S., Martinez C.: *Separating the retinal electrophysiologic effects of vigabatrin: treatment versus field loss*. *Neurology*, 2000; 55 (3): 347-352.
16. Nousiainen I., Kalviainen R., Mantyjärvi M.: *Contrast and glare sensitivity in epilepsy patients treated with vigabatrin or carbamazepine monotherapy compared with healthy volunteers*. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 622-625.
17. Mrugacz M., Bakunowicz-Łazarczyk A.: *Wpływ wigabatryny na pole widzenia i badania elektrofizjologiczne u chorych na padaczkę*. *Klin. Oczna*, 2003; 105 (5): 326-328.
18. Vanhatalo S., Nousiainen I., Eriksson K., Rantala H., Vainionpää L., Mustonen K., Aarimaa T., Alen R., Aine M. -R., Byring R., Hirvasniemi A., Nuutila A., Walden T., Ritanen-Mohammed U. -M., Karttunen-Lewandowski P., Pohjola L. -M., Kaksonen S., Jurvelin P., Granström M. -L.: *Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin*. *Epilepsia*, 2002; 43 (7): 748-756.
19. Mc Donagh J., Grierson D. J., Keating D.: *The wide field multifocal ERG reveals a retinal defect caused by vigabatrin toxicity*. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001; 85: 119-120.
20. Sankar R., Wasterlain C. G.: *Is the devil we know the lesser of two evils? Vigabatrin and visual fields*. *Neurology*, 1999; 52: 1537-1538.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.10.2005 r. (780).

Zakwalifikowano do druku 14.10.2005 r.

X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących PTO, Warszawa, 5-6 listopada 2004 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Dorota Pojda-Wilczek
 Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki
 Szpital Specjalistyczny nr 1
 ul. Żeromskiego 7
 41-902 Bytom